

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/07236

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K 31/675, 45/00 A61P 19/08, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61K 31/675, 45/00-45/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Berenson, J. R., Bisphosphonates in Multiple Myeloma, Cancer (New York), 1997, Vol.80, No.8 (Supplement), pages 1661-1667.	1,3 2,4-6,8
A PX PY	WO 99/04773 A (Merck & Co., Inc.), 04, February 1999 (04.02.99), & US, 5994329 A & US, 6015801 A & GB 2336311 A	1,3 2,4-6,8
Y	JP 2-138288 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.) 4 February 1999 (04.02.99)	2,4-6,8
QY	WO 95/28936 A (Merck & Co., Inc.) 2 November 1995 (02.11.95) & JP 9-512268	2,4-6,8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 March, 2000 (08.03.00)

Date of mailing of the international search report
11 April, 2000 (11.04.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/07236

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claim 7 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international search report by the International Search Authority in accordance with PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39(iv).

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing:

06 July 2000 (06.07.00)

International application No.:

PCT/JP99/07236

Applicant's or agent's file reference:

Y9914-PCT

International filing date:

22 December 1999 (22.12.99)

Priority date:

25 December 1998 (25.12.98)

Applicant:

TANAKA, Shohei et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

27 April 2000 (27.04.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

1. 21

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

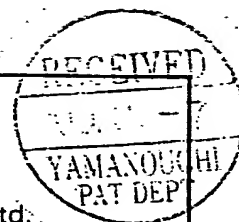
NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

NAGAI, Shozo
Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.
Patent Department
17-1,hasune 3-chome
Itabashi-ku, Tokyo 174-8612
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 24 February 2000 (24.02.00)	
Applicant's or agent's file reference Y9914-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP99/07236	International filing date (day/month/year) 22 December 1999 (22.12.99)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 25 December 1998 (25.12.98)
Applicant YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the international Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
25 Dece 1998 (25.12.98)	10/368699	JP	18 Febr 2000 (18.02.00)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Tessadel PAMPLIEGA <i>telg</i> Telephone No. (41-22) 338.83.38
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------

特 許 協 力 条 約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 16 FEB 2001

WIPO

PC1

出願人又は代理人 の書類記号 Y9914-PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P99/07236	国際出願日 (日.月.年) 22.12.99	優先日 (日.月.年) 25.12.98
国際特許分類(IPC) Int. Cl ⁷ A61K 31/675, 45/00 A61P 19/08, 35/00		
出願人(氏名又は名称) 山之内製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 27.04.00	国際予備審査報告を作成した日 30.01.01	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 大宅 郁治	4C 8829
電話番号 03-3581-1101		内線 3452

様式PCT/IPEA/409(表紙)(1998年7月)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 7

理由：

☒ この国際出願又は請求の範囲 7 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 7 は、治療による人体の処置方法であるので、PCT規則 67.1 (iv) の規定により、この国際予備審査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 7 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 7 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 7 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書 C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	1-6, 8	有
	請求の範囲		無
進歩性(IS)	請求の範囲	1-6, 8	有
	請求の範囲		無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-6, 8	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

1. 文献

文献1: JP 2-138288 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.)
4 February 1999 (04.02.99)

文献2: WO 95/28936 A (Merck & Co., Inc.) 2 November 1995 (02.11.95)

2. 説明

文献1には、1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1,1-ビス(フォスホン酸)又はその塩が、骨吸収抑制効果を有し、また、骨吸収に起因する高カルシウム血症を抑制することが記載されているが、多発性骨髄腫における作用については記載されていない。文献2には、骨吸収阻害剤として知られたビスホスホネートが補綴物移植後の骨の吸収を抑制することが記載されており、補綴物の周囲の骨の消失の原因の一つとして多発性骨髄腫が記載されているが、多発性骨髄腫により生じる骨吸収を抑制し、かつ、多発性骨髄腫自体の進行も抑制することは記載されていない。したがって、請求の範囲1乃至6, 8に記載された発明は、上記文献には開示されておらず、新規性を有する。また、当業者が多発性骨髄腫に伴う骨吸収を抑制作用及び多発性骨髄腫自体の抑制作用を併せ持つという構成をとることを容易に想到しえたものとは認められない。

E P



P C T

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)
[PCT 18 条、PCT 規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 Y9914-PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/07236	国際出願日 (日.月.年) 22.12.99	優先日 (日.月.年) 25.12.98
出願人 (氏名又は名称) 山之内製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 (PCT 18 条) の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第47条 (PCT 規則38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

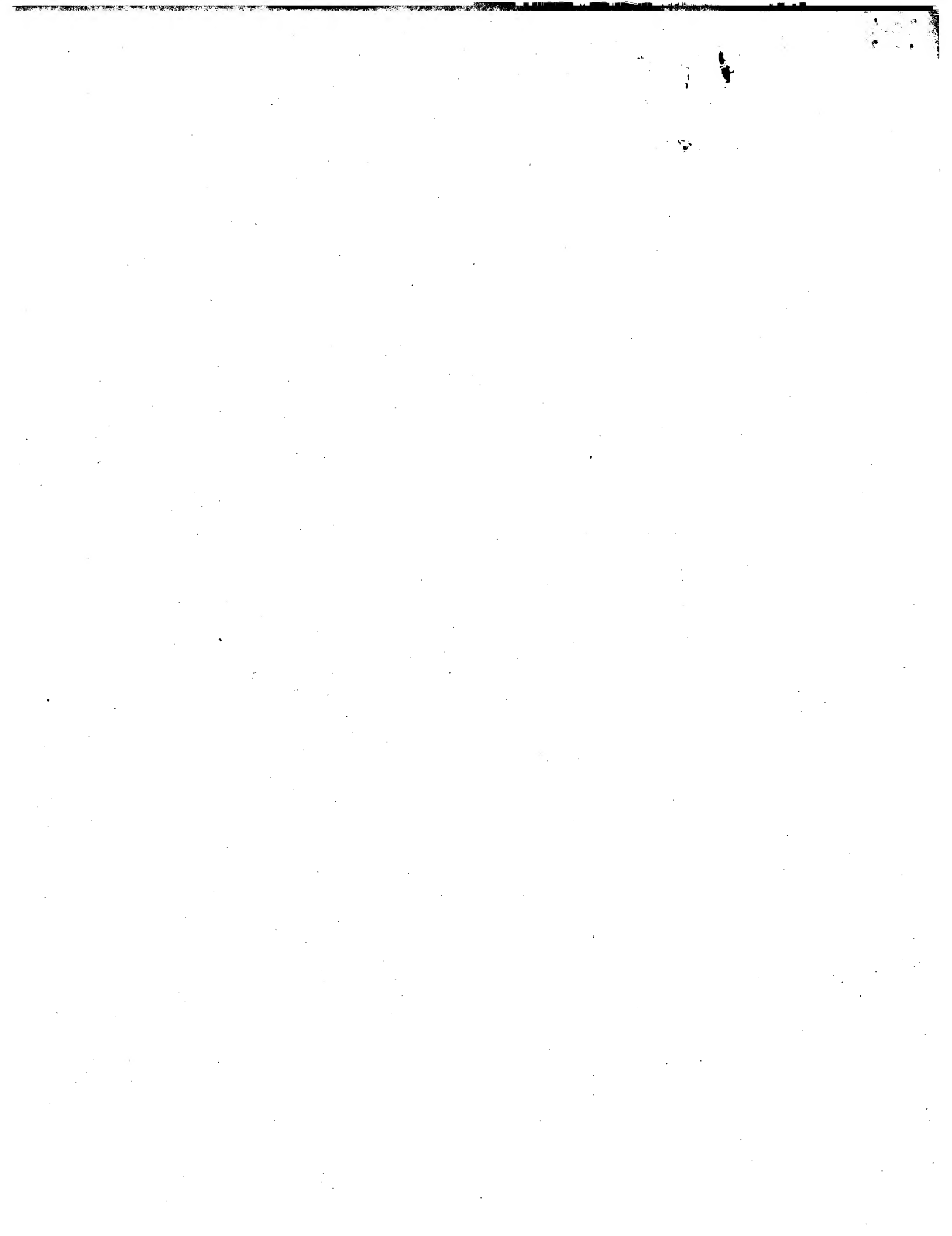
6. 要約書とともに公表される図は、

第 2 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☐ なし

☒ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。



第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲7は、治療による人体の処置方法であるので、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT規則39(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 31/675, 45/00 A61P 19/08, 35/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 31/675, 45/00-45/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	Berenson, J. R., Bisphosphonates in Multiple Myeloma, Cancer (New York), 1997, Vol. 80, No. 8 (Supplement), pages 1661-1667.	1, 3 2, 4-6, 8
PX PY	WO 99/04773 A (Merck & Co., Inc.) 4 February 1999 (04.02.99) & US 5994329 A & US 6015801 A & GB 2336311 A	1, 3 2, 4-6, 8
Y	JP 2-138288 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.) 4 February 1999 (04.02.99)	2, 4-6, 8
Y	WO 95/28936 A (Merck & Co., Inc.) 2 November 1995 (02.11.95) & JP 9-512268	2, 4-6, 8

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.03.00

国際調査報告の発送日

11.04.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

4C

8829

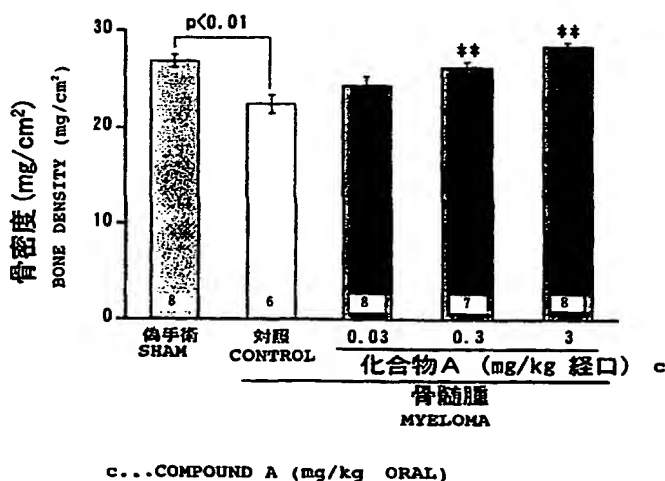
電話番号 03-3581-1101 内線 3452



(51) 国際特許分類 A61K 31/675, 45/00, A61P 19/08, 35/00		A1	(11) 国際公開番号 WO00/38694
			(43) 国際公開日 2000年7月6日(06.07.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/07236		(74) 代理人 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)	
(22) 国際出願日 1999年12月22日(22.12.99)			
(30) 優先権データ 特願平10/368699 1998年12月25日(25.12.98) JP			
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)	
(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 田中章平(TANAKA, Shohei)(JP/JP) 松川うたね(MATSUKAWA, Utane)(JP/JP) 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki, (JP) 浅野博信(ASANO, Hironobu)(JP/JP) 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社内 Tokyo, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書	

(54)Title: MEDICINAL COMPOSITIONS FOR TREATING OSSEOUS LESION IN MULTIPLE MYELOMA

(54)発明の名称 多発性骨髄腫の骨病変治療用医薬組成物



(57) Abstract

Medicinal compositions for treating osseous lesion in multiple myeloma or treating multiple myeloma which contain as the active ingredient a compound having an effect of inhibiting bone resorption associating multiple myeloma and an effect of inhibiting multiple myeloma, more particularly speaking, 1-hydroxy-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)ethane-1,1-bisphosphonic acid or its salt.

多発性骨髄腫に伴う骨吸収の抑制作用と多発性骨髄腫の抑制作用を併せ持つ化合物、具体的には、1-ヒドロキシー-2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1, 1-ビスホスホン酸若しくはその塩を有効成分として含有する、多発性骨髄腫の骨病変の治療用、又は多発性骨髄腫の治療用医薬組成物に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	MA	モロッコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MC	モナコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ		共和国	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサオ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	MN	モンゴル	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MX	メキシコ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MZ	モザンビーク	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノールウェー	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア				
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン				
DE	ドイツ	KP	北朝鮮				
DK	デンマーク	KR	韓国				

明 細 書

多発性骨髄腫の骨病変治療用医薬組成物

技術分野

本発明は、医薬、殊に多発性骨髄腫の骨病変治療用医薬組成物並びに多発性骨髄腫治療用医薬組成物に関する。

背景技術

多発性骨髄腫は免疫グロブリン（Ig）を産生・分泌する形質細胞の腫瘍性疾患である。産生されるIgは均質であり、M蛋白と呼ばれる。大部分の症例で血中にM蛋白を認め、このM蛋白としては、IgG、IgA、BJP、IgD、IgE並びにIgMが知られる。ここに、BJPとはIgのL鎖（Bence Jones細胞：BJP）のみからなる蛋白である。その主病巣は骨髄であり、骨髄腫細胞が骨髄に結節性に増殖し、骨病変が多発する。その他、貧血、腎障害、免疫不全などの病像を示す。

中でも溶骨性骨病変は、多発性骨髄腫患者の殆どに観察される特徴的な病態である。そして、かかる骨病変は多発性骨髄腫患者の予後にも影響し、生存期間と関係があることが分かっている。更に骨病変による骨痛、病的骨折及び脊椎圧迫骨折による神経障害は、患者のクオリティー オブ ライフ（QOL）を悪化させる要因となっている。この骨病変は、病理学的には骨融解、骨粗鬆、骨折、及びこれらの組合わさった病像からなることが知られている。多発性骨髄腫患者における骨病変の発生機序の研究がなされつつあり、現時点では骨髄腫細胞から分泌される、破骨細胞の形成及び活性を高めるサイトカインである副甲状腺ホルモン関連蛋白（PTHrP）の関与が提唱されている（病理と臨床、17, (1), 12-17, (1999)）。

多発性骨髄腫の治療は、化学療法（MP療法、VAD療法、C-VAD療法、多剤併用療法等）、IFN- α 併用化学療法が主として用いられ、骨病変の状態により局所的な放射線療法なども選択されている（前出 臨床腫瘍学 CL

INICAL ONCOLOGY)。しかしながら、化学療法を受けている多発性骨髄腫患者の長期観察では、尿中の骨吸収マーカーは、癌マーカーであるM蛋白が25%以上減少した化学療法反応群では減少傾向を示したが、多くの症例で化学療法によるM蛋白の推移とは相関を認めなかったと報告されている(Blood, 90, 3743-3750 (1997))。よって、患者のQOLの観点から、多発性骨髄腫に伴う骨病変の新たな治療方法の必要性が高まっている。

多発性骨髄腫の骨病変(骨融解や病的骨折)の進行を抑制する薬剤として、エチドロネート(7.5mg/kg体重・注射)、クロドロネート(800-2,400mg/日・経口、300mg/日・注射)、パミドロネート(90mg/4週・点滴静注)等のビスフォスフォネート化合物(以下、BPと略記する)が欧米で販売されている。また、BPのひとつであるリセドロネート(30mg/日・経口)が、多発性骨髄腫患者の骨吸収を抑制し骨密度を上昇させたとの報告(Bone, Vol. 15, No. 1, p41-49, 1994)があるが、現在まで多発性骨髄腫用医薬として承認されていない。

また、BPを多発性骨髄腫の骨病変の治療剤として用いる場合は、骨粗鬆症治療剤として用いる場合より投与量が多く、更にBPは経口吸収性が低いことから、BP経口剤の投与量は相当多くなる。BPの高用量投与は、副作用(代表的なものとしては、吐き気、下痢、腹痛などの胃腸障害、アレルギー反応、低カルシウム血症、不眠などの精神障害など)を増大することがあるため、実際のBP製剤は、非経口製剤、即ち注射剤あるいは点滴静注剤として患者に投与されることが多い。唯一経口剤の市販されているクロドロネートにしても膨大な投与量(800-2,400mg/日)となるため、患者への負担が大きい。しかしながら、BPの効果を持続させるためには、継続的な投与が必要であり、患者のQOLの点から、副作用の少ない低用量の経口剤の開発が切望されている。

また、最近になって、BPの抗癌作用の検討がなされており、いくつかのBPが*in vitro*で細胞増殖抑制作用を有することが報告されている(British J. Haematology, 98, 665-672 (1997))が、いずれも臨床的な有用性は確認されおらず、むしろ抗癌作用を有する事に否定的な報告がある。即ち、パミドロネ

ートでは、マウスの骨髓腫モデルで癌増殖を抑制せず細胞毒性が見られたとの報告が有り、リセドロネートにおいてもマウス骨髓腫モデルにおいて骨吸収抑制効果は見られたが癌重量への影響は無かったと報告されている (Leukemia and Lymphoma, 32, 129-138 (1998))。また、患者にパミドロネートが臨床投与量より多く静脈内投与された1例で、一時的な癌マーカーの低下が観察されているが、高用量・高頻度投与時においてのみ、細胞増殖抑制或いは細胞毒性作用が生じる可能性が示唆されているのみである (British J. Haematology, 103, 530-532 (1998))。よって、現在まで、B Pが多発性骨髓腫患者において、抗癌作用、即ち、多発性骨髓腫の治療作用を有することが確認された報告は無い。

以上の様に、従来、B Pは多発性骨髓腫の骨病変の治療作用を有することは知られていたが、多発性骨髓腫自体の治療作用は有しないと考えられていた。

一方、1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1, 1-ビスホスホン酸 (以下、化合物Aと略記する) 又はその塩は、縮合複素環を骨格を有するビスフォスホン酸化合物であり、特公平6-99457号公報並びにヨーロッパ特許EP354806号公報には、ページェット病、高カルシウム血症、癌の骨転移、骨粗鬆症、慢性関節リウマチ等の炎症性関節疾患に伴う骨吸収の亢進等の骨吸収を抑制すると記載されている。実際、骨粗鬆症において、良好な骨吸収抑制作用を呈することが確認されている。しかしながら、多発性骨髓腫の治療作用並びに多発性骨髓腫の骨病変の治療作用については、現在まで何等報告が無い。

発明の開示

本発明者等は化合物Aの各種薬理作用の研究を行っていたところ、意外にも多発性骨髓腫自体の治療作用を有することを知見した。即ち、化合物Aが、多発性骨髓腫に伴う骨吸収の抑制作用と、多発性骨髓腫自体の抑制作用を併せ持つ、従来のB Pと異なる全く新しいタイプのB Pで有り、殊に多発性骨髓腫の骨病変の治療並びに多発性骨髓腫の治療に有用であることを見出し本発明を完成した。

即ち本発明は、多発性骨髓腫に伴う骨吸収の抑制作用と多発性骨髓腫の抑制

作用を併せ持つ化合物を有効成分として含有する、多発性骨髄腫の骨病変の治療用医薬組成物、及び、多発性骨髄腫の治療用医薬組成物に関するものである。

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の「多発性骨髄腫に伴う骨吸収の抑制作用と多発性骨髄腫の抑制作用を併せ持つ化合物」とは、ヒトの臨床において、臨床上許容される投与量・投与頻度において、多発性骨髄腫に伴う骨吸収の抑制作用と多発性骨髄腫自体の進展抑制作用の両作用が確認された化合物を意味し、具体的には、後記実施例に示すように、臨床試験で低用量の経口投与において両作用を有することが確認された化合物A若しくはその塩が挙げられる。本発明の医薬組成物としては、好ましくは、化合物A若しくはその塩の経口投与用医薬組成物であり、より好ましくは、化合物A若しくはその塩の1日当たりの投与量が3～10mgである経口投与用医薬組成物である。

本発明において、「多発性骨髄腫の骨病変の治療」とは、多発性骨髄腫によって亢進される骨吸収に伴う、骨痛、骨融解、骨折、骨格破壊、及び／または、骨密度の低下等の骨病変の抑制若しくは改善を意味する。また、これらの骨病変の抑制や改善に伴う多発性骨髄腫患者の骨関連症状の改善も、本発明の「多発性骨髄腫の骨病変の治療」に包含される。この多発性骨髄腫患者の骨関連症状の改善としては、放射線治療の回数の低減、鎮痛剤の使用量の減少又は外科手術の施行頻度の低減などが挙げられる。更に、これらの骨病変の抑制若しくは改善に伴う多発性骨髄腫患者のQOLの改善も本発明の「多発性骨髄腫の骨病変の治療」に包含され、例えばEORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) のQOLに関するアンケート調査（具体的には、身体的活動性、役割活動性、精神的活動性、社会的活動性、総括的活動性、痛み、疲れ、悪心・嘔吐、息切れ、不眠、食欲不振、便秘、下痢、経済状態などの項目に関する）における結果の改善等が挙げられる。

「多発性骨髄腫の治療」とは、骨髄腫細胞の増殖抑制による多発性骨髄腫自体の進展の抑制若しくは改善を意味し、これは、一般に骨髄腫の進展の指標（マーカー）である免疫グロブリン（Ig）の推移により確認することができる。また、骨髄腫の進展抑制に伴う化学療法剤投与頻度の低減や放射線治療の回数

の低減も本発明の「多発性骨髄腫の治療」に含まれる。

従来の報告から、化学療法による治療において、多くの症例で腫瘍量が減少しても、骨吸収はそれと相関せず（前出、Blood）、一方、従来公知のB Pによる骨病変の改善剤の投与により、多発性骨髄腫患者の骨吸収マーカーは低下するが、腫瘍量には影響しないことが知られている（前出 Leukemia and Lymphoma）。

それに対して、本発明の化合物Aを含む医薬組成物は、後記実施例に示すように、低用量の経口投与によって、多発性骨髄腫に伴う骨病変の抑制作用に併せて、B P医薬組成物として初めて、臨床で多発性骨髄腫の治療作用が確認されたものである。更に副作用も少なく、医療現場のニーズに合致した新しいタイプのB P医薬組成物として有用である。殊に、多発性骨髄腫の骨病変の治療には、本願化合物の有する骨吸収の抑制作用と骨髄腫抑制作用の両作用が寄与し、より優れた効果を呈することが期待される。

本発明の医薬組成物は、多発性骨髄腫の治療用として、或いは多発性骨髄腫の骨病変の治療用として適用され、勿論、これらの両方を目的として適用してもよい。

本発明の医薬組成物は、必要に応じて化学療法剤等の他の抗癌剤と併用することができる。骨髄腫の進展の指標となる免疫グロブリン（Ig）をマーカーとしてモニターすることによって、骨髄腫の進展を確認しながら、本発明医薬組成物投与に加えて適当な化学療法や放射線療法を施すことができる。なお、骨髄腫の抑制若しくは改善用として本発明医薬組成物を用いる場合は、これらの化学療法剤等の他の抗癌剤投与の頻度を減少させることが期待される。また、本発明医薬組成物と他の抗癌剤との併用により、より優れた骨髄腫の抑制作用が得られる可能性も期待される。

本発明の1-ヒドロキシー-2-（イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル）エタン-1, 1-ビスホスホン酸（化合物A）又はその塩は特公平6-99457号公報に記載されており、当該公報に記載の方法で容易に入手できる。ここに、塩としては、薬理学上許容される塩であれば特に制限はなく、具体的には、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の金属を含む無機塩基との塩、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、

オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、化合物Aあるいはその塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質であってもよい。特に、経口投与用固形製剤として用いる場合は1-ヒドロキシー-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1,1-ビスホスホン酸 1水和物(以下、化合物A 1水和物と略記する)の結晶を用いるのが好ましい。

本発明の医薬組成物は、化合物A又はその塩の1種又は2種以上と、製薬学的に許容される担体、具体的には、通常製剤化に用いられる薬剤用担体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明の経口投与用の固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、マクロゴール、酸化チタン、タルクなどからなる、糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与用の液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与用の注射用組成物としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリ

コール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、約1から20mg、好ましくは約3から10mg、最も好ましくは約6から9mg/kgが適当である。これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。投与量は、患者の体重、症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。

静脈投与される場合は、1回の投与量が約0.1から10mg、好ましくは約0.1から5mg、更に好ましくは約0.5から2mg/kgが適当であり、これを2～6週に1回、好ましくは3～5週に1回、より好ましくは、4週に1回、10～60分、好ましくは30分かけて、点滴静脈内投与することができる。投与量は、患者の体重、症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。

以下、本発明医薬組成物の効果を実施例で示す。なお、本発明の範囲は以下の実施例により何等限定されることはない。

図面の簡単な説明

第1図は、実施例1における、骨吸収抑制の程度をデオキシピリジノリン濃度を指標として示した図である。図中のカラムは平均値±標準誤差を示す。カラム内の数字は例数を示す。擬手術群と後肢麻痺溶媒群との比較にはStudent's t検定を用いた。*は後肢麻痺溶媒群との有意差を示す（**： $p < 0.01$ 、Dunnettの多重比較検定）。

第2図は実施例2（2）における化合物A経口投与の腰椎骨密度への作用を示す。

第3図は実施例5における化合物A（6mg/日）を患者に経口投与した時の、投与後4週間までの骨吸収マーカーであるDpyr値の変化を示す。横軸

は投与開始後の週数を示し、縦軸は投与前のDpyr値を100%とするDpyrの値を示す。また、図中のパミドロネートの値は、パミドロネート静注（90mg/4週）の臨床データの文献値（Lipton, A., Eur. J. Cancer, Vol.34, 2021(1998)）を示す。

発明を実施するための最良の形態

実施例1：多発性骨髄腫動物モデルにおける骨吸収の抑制試験

<方法>

C. B-17/lcr-scld Jclマウス（雄、5週齢）に抗アシアロGM1抗体を処置し、NK活性を低下させた。翌日、ペントバルビタール麻酔下にマウス左心室内に骨髄腫細胞ARH-77（ 10^6 cells/マウス）を移植した。腫瘍移植後約3週から後肢麻痺の認められたマウスを選別し、化合物A水和物（0.1mg/kg）、パミドロネート（0.1mg/kg）またはリセドロネート（0.1mg/kg）を含む水溶液、又は溶媒のみ（溶媒群）、を単回静脈内投与した。投与後4日目にこれらマウスに生理食塩水負荷（30ml/kg po）後6時間採尿した。後肢麻痺を発症したマウスでは排尿困難であるため、開腹下に膀胱から直接尿を採取した。なお、左心室に骨髄腫細胞に代えてPBS（0.1ml/body）を注入した正常マウス（擬手術群）についても同様の操作を行った。PYRILINKS-Dキット（Amersham）を用いて尿中デオキシピリジノリン（Dpyr）濃度を測定し、尿中クレアチニン濃度で補正した。

<結果及び考察>

結果を第1図に示す。骨髄腫による後肢麻痺の認められたマウスの溶媒投与群では、正常マウス（擬手術群）に比して、骨吸収マーカーである尿中Dpyr濃度の大幅な上昇が認められた。一方、化合物A投与群ではこのDpyr濃度上昇が有意に抑制され、正常マウス（擬手術群）と同程度の骨吸収値を示した。他方、パミドロネート若しくはリセドロネート投与群では有意な抑制作用を示さなかった。以上の成績から、化合物Aのみが低用量で骨髄腫の浸潤に伴う骨吸収を良好に抑制することが確認された。

実施例 2 : 多発性骨髄腫動物モデルでの腰椎骨密度の低下抑制試験**<方法>****(1) 6日間反復経口投与**

実施例 1 と同様に、骨髄腫細胞移植後 3 週から後肢麻痺の認められたマウスを選別し、化合物 A 1 水和物 (3 mg / kg) 水溶液 (化合物 A 群)、又は溶媒のみ (溶媒群) を一日一回 6 日間反復経口投与した。投与終了翌日にペントバルビタール麻酔下に 10 %ホルマリン溶液を左心室から還流し、腰椎骨を摘出した。これら骨組織の骨密度を D X A 法にて測定した。実施例 1 と同様に、擬手術した正常マウス (擬手術群) についても同じく骨密度を測定した。

(2) 14日間反復経口投与

骨髄腫細胞移植後 2 週後から 14 日間、化合物 A を 0.03、0.3 若しくは 3 mg / kg 経口投与し、投与期間中に後肢麻痺を呈した動物を選別した以外は、上記 (1) と同様にして腰椎骨密度を測定した。

<結果>

(1) 各群の骨密度は以下の通りであった。

擬手術群: 29.1 ± 0.3 mg / cm²

溶媒群: 22.4 ± 0.7 mg / cm²

化合物 A 群: 24.7 ± 0.9 mg / cm²

(2) 結果を第 2 図に示す。

<考察>

骨髄腫により後肢麻痺の認められたマウスの溶媒群では、正常マウス (擬手術群) に比して明らかな腰椎骨密度の低下が認められた。一方、化合物 A を経口投与した群では骨密度が溶媒群に比して高値を示した。以上の成績から、化合物 A 群は骨髄腫の浸潤に伴う骨密度の低下を良好に抑制若しくは改善することが確認された。

実施例 3 : 骨髄腫細胞の増殖抑制試験**<方法>**

カルチャーフラスコ内で培養したヒト骨髄腫細胞 ARH-77 を RPMI 1640 培地 (10 % FBS 含有) を用いて 5×10^4 cells / ml の細胞希

釈液を調製し、24穴プレートに1mlずつ分注し、37℃ CO₂インキュベーター内で培養した。6時間後に化合物A 1水和物の水溶液を100μlずつ添加し、最終濃度を0.3～1000μMとした（3倍比、サンプル数2）。4日間37℃ CO₂インキュベーター内で培養した後、Cell Counting Kit（同仁化学）を用いて生細胞数を測定した。対照としてPBSを添加したものを細胞増殖率100%とし、抑制率を算出した。

<結果および考察>

化合物AはARH-77の細胞増殖を濃度依存的に抑制し、100μMでの抑制率は84.2%であった。以上の成績から、化合物Aは骨髓腫細胞の増殖抑制作用を有していた。また、BPは生体内で骨代謝の活発な部位、特に骨吸収の生じている骨表面に選択的に蓄積することが報告されている（Bone, 16(2), 235-245 (1995) ; J. Clin. Invest. 88, 2095-2105 (1991)）。BPである化合物Aも骨病変部位に選択的に蓄積すると考えられることから、上記多発性骨髓腫モデルの骨病変改善作用に当該増殖抑制作用が関与している可能性が示唆された。

実施例4：臨床試験1（多発性骨髓腫及び多発性骨髓腫の骨病変の治療作用）

多発性骨髓腫の42歳の女性患者に対し、1997年6月30日から10月3日まで約3ヶ月の化学療法（C-VAD療法）治療後、骨吸収マーカーの上昇が認められたため、1997年11月12日から化合物A 1水和物3mgを含むフィルムコート錠を1日1回24週間継続して経口投与した。

その結果、骨吸収マーカーは良好に低下し、8週後にはDpyr濃度は投与前の約60%まで低下した。また、腫瘍マーカーである血中のM蛋白（IgD）の値も化合物Aの投与開始とともに表1に示すように著しく低下し、多発性骨髓腫の顕著な改善が示唆された。

表1：M蛋白（IgD）の推移

	投与前	2週後	4週後	8週後	20週後
IgD (mg/dl)	25.8	11.6	9.8	7.7	5.9

実施例 5 : 臨床試験 2 (多発性骨髄腫の骨病変の治療作用)

54～70歳の多発性骨髄腫患者(男性4名、女性2名)の6名に対し、化合物A 1水和物6mgを含むフィルムコート錠を1日1回、24週間継続して経口投与した。

投与4週間までの骨吸収マーカーであるDpyr濃度の変化率を第3図に示す。比較として、現在市販されているパミドロネート静注(90mg/4週)の臨床データ(Lipton, A., Eur. J. Cancer, Vol.34, 2021(1998))を示す。パミドロネートは2週目に投与前の約60%の値を示したが、その後骨吸収マーカーの上昇が観察され、4週間には80%を超える値を示した。一方化合物Aの経口投与は持続的に骨吸収マーカーを抑制し、1週間から4週間まで、約投与前の67～57%の値を示し、安定した良好な骨吸収抑制作用を有することが確認された。

投与前と投与開始後12週並びに24週に全身骨塩量の測定を行った。投与前の測定に不備のあった1名を除く5名の患者の、投与前に対する変化率は、12週後で0.61%、さらに24週後で1.18%上昇し、骨密度が改善されていることが確認された。そのうち、1名の患者では骨X線写真より明らかな骨病変の改善が観察された。

(a)鎮痛剤の種類(0:無し、1:非ステロイド性抗炎症薬、2:非麻薬性鎮痛剤、3:麻薬、X:不明)と、(b)投薬頻度(0:無し、1:1日に1回未満、2:1日に1回、3:1日に2回以上、X:不明)より、鎮痛値(narcotic score = (a) × (b))を計算した結果、投与前 1.67 ± 3.615 から、投与後24週 0.60 ± 1.342 に減少し、骨痛が改善され、鎮痛剤の使用が減少したことが示された。

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)のQOLに関する患者アンケート調査を投与前～24週の受診時に行った結果、痛み、疲れ、息切れ、食欲不振、便秘、経済状態などの項目において改善が見られた。また、6名の患者において、化合物Aとの関連性の否定できない副作用は全く観察されなかった。

産業上の利用可能性

本発明の、「多発性骨髄腫の骨病変の治療用医薬組成物」は、本願化合物の有する多発性骨髄腫に伴う骨吸収の抑制作用と骨髄腫抑制作用の両作用が寄与し、従来のB P組成物より優れた骨病変の治療効果を有しており、多発性骨髄腫の骨病変（例えば、骨痛、骨融解、骨折、骨格破壊、骨密度の低下等）の治療、並びに、それに伴う骨関連症状（例えば、放射線治療の回数、鎮痛剤の使用量、外科手術の施行など）の改善に有用である。

また、「多発性骨髄腫の治療用医薬組成物」は、多発性骨髄腫の骨病変の治療作用を併有する、多発性骨髄腫の治療剤として有用である。

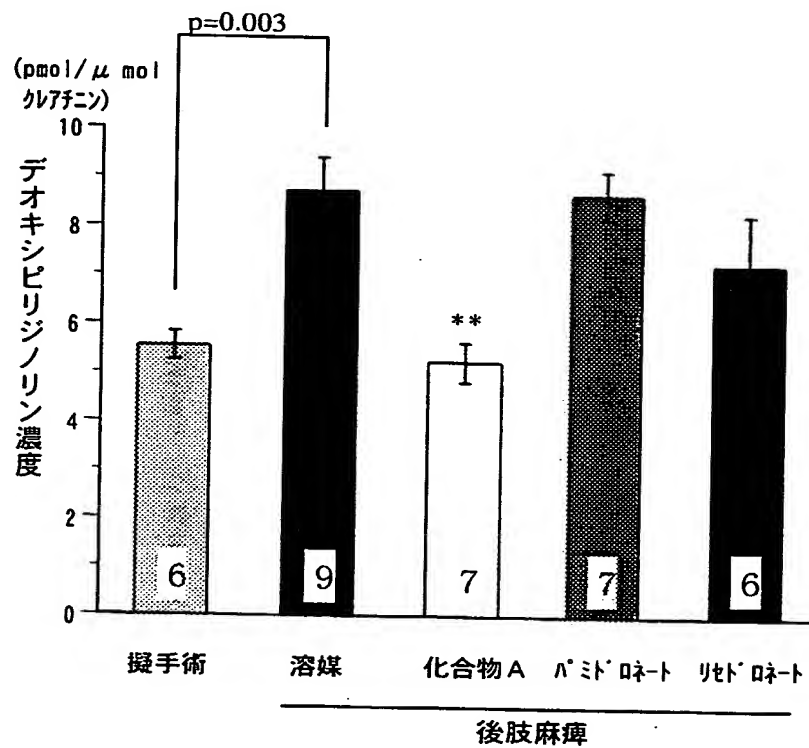
また、かかる本発明医薬組成物の上記治療効果は、患者のQOLの改善や生存期間の延長等の予後の改善にも反映することが期待されている。実際、前記実施例5の臨床試験のEORTCのQOLに関する患者アンケート調査では、患者のQOLの改善を示す結果が得られている。

更に、本発明の医薬組成物は、低用量で良好な効果を発現し、副作用も少ないことから、殊に、副作用の少ない低用量の経口剤として実用性が高い。

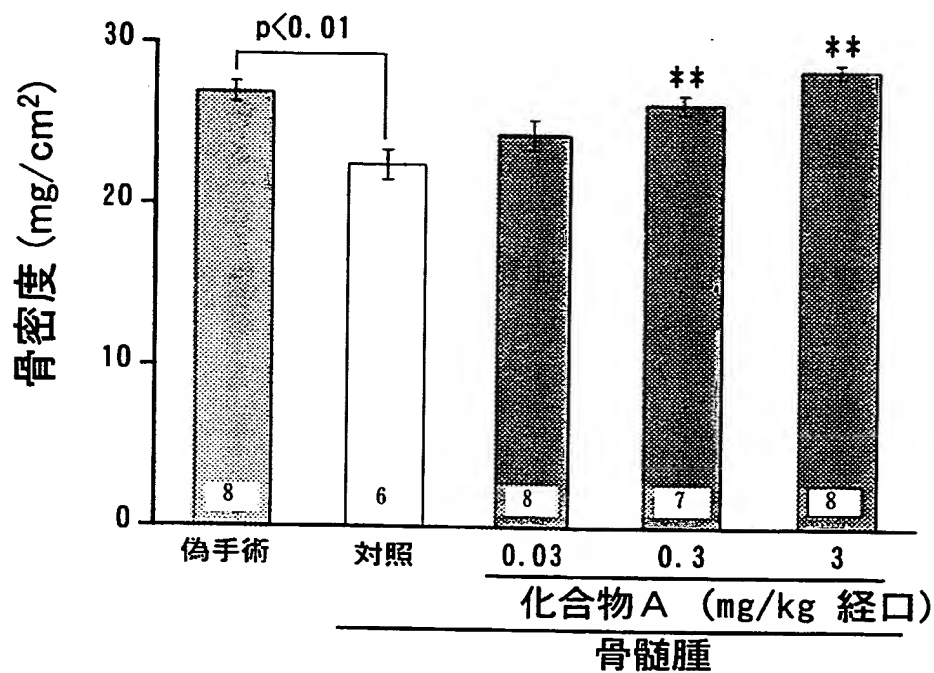
請 求 の 範 囲

1. 多発性骨髄腫に伴う骨吸収の抑制作用と多発性骨髄腫の抑制作用を併せ持つ化合物を有効成分として含有する、多発性骨髄腫の骨病変の治療用医薬組成物。
2. 1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1, 1-ビスホスホン酸若しくはその塩を有効成分として含有する、多発性骨髄腫の骨病変の治療用医薬組成物。
3. 多発性骨髄腫に伴う骨吸収の抑制作用と多発性骨髄腫の抑制作用を併せ持つ化合物を有効成分として含有する、多発性骨髄腫の治療用医薬組成物。
4. 1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1, 1-ビスホスホン酸若しくはその塩を有効成分として含有する、多発性骨髄腫の治療用医薬組成物。
5. 経口投与用である請求の範囲 2 又は 4 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。
6. 1 日当たりの投与量が 3 ~ 10 mg である請求の範囲 5 記載の医薬組成物。
7. 多発性骨髄腫に伴う骨吸収の抑制作用と多発性骨髄腫の抑制作用を併せ持つ有効量の 1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1, 1-ビスホスホン酸若しくはその塩を、患者に投与することからなる多発性骨髄腫の骨病変の治療方法。
8. 多発性骨髄腫に伴う骨吸収の抑制作用と多発性骨髄腫の抑制作用を併せ持つ有効量の 1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1, 1-ビスホスホン酸若しくはその塩の、多発性骨髄腫の骨病変の治療用医薬組成物の製造のための使用。

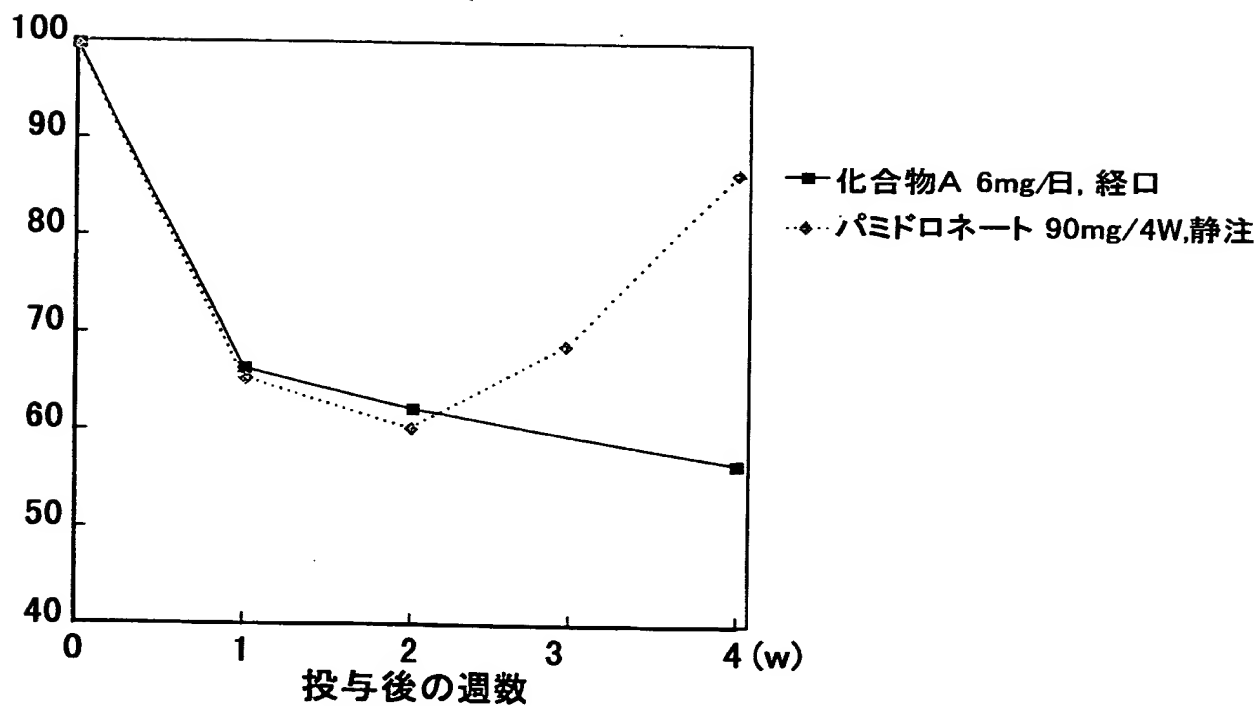
第1図



第2図



第3図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/07236

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K 31/675, 45/00 A61P 19/08, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K 31/675, 45/00-45/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Berenson, J. R., /Bisphosphonates in Multiple Myeloma, Cancer (New York), 1997, Vol.80, No.8 (Supplement), pages 1661-1667.	1,3 2,4-6,8
PX PY	WO 99/04773 A ✓ (Merck & Co., Inc.), 04, February 1999 (04.02.99), & US, 5994329 A & US, 6015801 A & GB 2336311 A	1,3 2,4-6,8
Y	JP 2-138288 A ✓ (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.) 4 February 1999 (04.02.99)	2,4-6,8
Y	WO 95/28936 A ✓ (Merck & Co., Inc.) 2 November 1995 (02.11.95) & JP 9-512268	2,4-6,8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 March, 2000 (08.03.00)

Date of mailing of the international search report
11 April, 2000 (11.04.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/07236

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claim 7 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international search report by the International Search Authority in accordance with PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/07236

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 31/675, 45/00 A61P 19/08, 35/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 31/675, 45/00-45/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	Berenson, J. R., Bisphosphonates in Multiple Myeloma, Cancer (New York), 1997, Vol. 80, No. 8 (Supplement), pages 1661-1667.	1, 3 2, 4 - 6, 8
P X P Y	WO 99/04773 A (Merck & Co., Inc.) 4 February 1999 (04.02.99) & US 5994329 A & US 6015801 A & GB 2336311 A	1, 3 2, 4 - 6, 8
Y	JP 2-138288 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.) 4 February 1999 (04.02.99)	2, 4 - 6, 8
Y	WO 95/28936 A (Merck & Co., Inc.) 2 November 1995 (02.11.95) & JP 9-512268	2, 4 - 6, 8

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.03.00

国際調査報告の発送日

11.04.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

4 C

8829

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲7は、治療による人体の処置方法であるので、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。